

細菌の膜小胞を活用した感染症に対するワクチン

平山 悟

グラム陰性・陽性にかかわらず、細菌はmembrane vesicle (MV) と呼ばれる膜小胞を産出する。MVは数十から数百nmの大きさで、細胞に由来するリン脂質、膜タンパク質、lipopolysaccharide (LPS) などから構成されており、酵素やDNA, RNAなど、さまざまな物質を内包している。MVにはさまざまなはたらきがあることが報告されており、細菌同士のクオラムセンシングや宿主とのコミュニケーション、ストレス応答、栄養の取り込み、バイオフィーム形成、遺伝子水平伝播など、生存戦略のために機能する¹⁾。病原菌に関しては、病原因子の運搬、また感染時に抗体や他の殺菌性物質から身を護るためのおとりとして機能すること、宿主の免疫系を攪乱することなどが報告されている¹⁾。

MVには種々の細菌由来の物質が天然のままの状態に含まれているため、免疫原性やセルフアジュバント活性（ワクチンの効果を高める活性が自身にあること）を有し、さらに抗原提示細胞に取り込まれるために適したサイズであることから²⁾、MVはワクチンの抗原として、あるいは抗原を輸送するキャリアとして着目されている。現在、あらゆる病原菌に対するMVワクチンが研究されているが、中でももっとも成功している例が、血清型Bの髄膜炎菌（MenB）に対するワクチンである。20年以上前からの研究開発の結果、MenB MVを利用する認可されたヒトのワクチンが海外において複数存在する。

そもそも髄膜炎菌ワクチンは、莢膜多糖を抗原として、血清型A, C, Y, W-135に対するものが開発されてきた。しかし、MenBの莢膜多糖は免疫原性が低いうえ、その分子構造がヒト細胞に存在するシアル酸残基に類似しているため、自己免疫を誘発するリスクが懸念された^{3,4)}。そこで、莢膜多糖以外の抗原が探索され、MenB MVを活用したワクチンが研究開発されてきた。MenB MVではporinであるPorAが免疫的に優性な抗原となるが、同一の血清型でも株によってPorAに変異が生じやすいため、MVによる免疫応答は菌株特異的になる傾向があり、他の株に対するクロスリアクティビティ（ある抗原から誘導された抗体が別の抗原に反応する活性）が低かった³⁾。そこで、近年開発されたNovartis社のBexsero[®]は、MenB MVに加え、遺伝子組換えによって作られた3種の抗原となるタンパク質を配合し、よりユニバーサルなワクチンとしている³⁾。

なお、上述のMenB MVワクチンでは、細菌が自然に

産出したMVではなく、細菌の細胞を界面活性剤で処理し、物理的にMVを作り出している。この界面活性剤処理によって、MVの収量を増大できると同時に、ワクチン利用で問題にあげられる内毒素（LPS）を減少させることも可能にしている^{1,2)}。

MVワクチンは、遺伝子組換えによりその特性を改良できることから注目されている。Priceらは、病原菌の糖鎖を発現させたglycoengineered MVを作出し、肺炎球菌およびカンピロバクターについて、動物実験からそのワクチン効果を示している⁵⁾。この研究では、細菌間における細胞表層糖鎖合成ステップの類似性を利用し、非病原性大腸菌の細胞表層に目的の細菌の糖鎖を発現させ、結果的に大腸菌MV上に病原菌の糖鎖を発現させている。大腸菌のLPSは概括的に、①糖鎖の合成、②糖鎖のlipid Aへの結合、③細胞表層への移行という順で合成される。この①に必要なグリコシルトランスフェラーゼ、フリッパーゼ、ポリメラーゼといった酵素遺伝子群の導入により、大腸菌LPSのO多糖を外來糖鎖に置換することを可能としている。これは原理上、O抗原、莢膜多糖、N-およびO-結合型糖鎖など、あらゆる糖鎖に適用できる。

糖鎖を抗原とするワクチンとしては、キャリアタンパク質と結合したコンジュゲート型のワクチンがある。それと比較して、glycoengineered MVは製造が低コストであるうえ、複雑な化学的手法や、原料の糖鎖を得るための病原菌の取扱いを必要としない。このような手法は今後、さまざまな病原菌に対応することができるプラットフォームとなるかもしれない。

MVを活用した新たなワクチンが、感染症対策として実用化される日も近いかもしれない。また、MVが応用できる可能性はワクチンだけに限ったものではない。薬剤を輸送するドラッグデリバリーシステムや、核酸や酵素を輸送するキャリアなど、バイオテクノロジーによる応用が今後も生まれてくるだろう。

- 1) Collins, B. S.: *Discov. Med.*, **12**, 7 (2011).
- 2) van der Pol, L. *et al.*: *Biotechnol. J.*, **10**, 1689 (2015).
- 3) Acevedo, R. *et al.*: *Front Immunol.*, **5**, 121 (2014).
- 4) Sanders, H. and Feavers, I. M.: *Expert Rev. Vaccines*, **10**, 323 (2011).
- 5) Price, N. L. *et al.*: *Sci. Rep.*, **6**, 24931 (2016).